

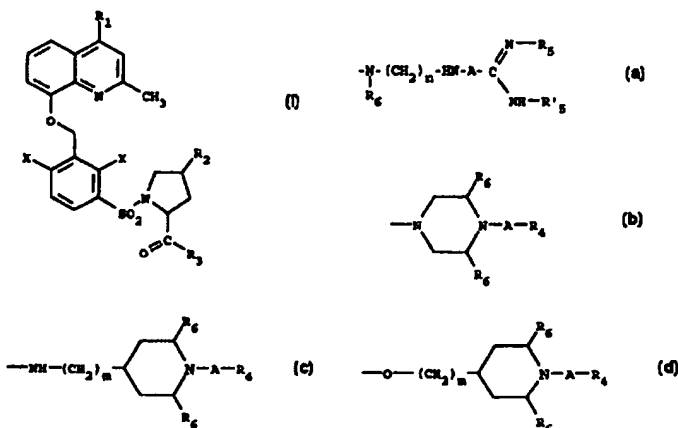


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 401/12, A61K 31/47, C07D 401/14	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/24349 (43) Date de publication internationale: 10 juillet 1997 (10.07.97)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/02066</p> <p>(22) Date de dépôt international: 23 décembre 1996 (23.12.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/15706 29 décembre 1995 (29.12.95) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): FOURNIER INDUSTRIE ET SANTE [FR/FR]; 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DODEY, Pierre [FR/FR]; 10, rue des Champs-d'Aloux, F-21121 Fontaine-lès-Dijon (FR). BONDOUX, Michel [FR/FR]; 7, allée des Montereys, F-21121 Fontaine-lès-Dijon (FR). HOUZIAUX, Patrick [FR/FR]; 3, rue des Jonchères, F-78580 Bazemont (FR). BARTH, Martine [FR/FR]; Résidence "Les Orangers", 6, rue de Chantreine, F-78490 Montfort-l'Amaury (FR). OU, Khan [FR/FR]; 25 A, rue de Messigny, F-21121 Hauteville-lès-Dijon (FR).</p> <p>(74) Mandataire: CLISCI, Serge; S.A. Fédit-Loriot & autres, 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TR, UA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>

(54) Title: 1-BENZENESULFONYL PYRROLIDINE DERIVATIVES AS BRADYKININ RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Titre: DERIVES DE 1-BENZENESULFONYLPYRROLIDINE COMME ANTAGONISTES DU RECEPTEUR DE LA BRADYKININE



(57) Abstract

This invention relates to compounds selected from the group of compounds of formula (I), where X is halogen, R₁ is H or a C₁-C₃ alkyl, R₂ is H or OH and R₃ is represented by (a), (b), (c) or (d), in which A represents a single bond or a group -CO-(CH₂)_p-NH-, R₄ represents H or -C(=NR₅)NHR'₅, R₅ and R'₅ each represent H or a C₁-C₆ alkyl group, R₆ represents H or a C₁-C₃ alkyl group, m is 0, 1 or 2; n is 2, 3 or 4; p is 1, 2 or 3; plus their addition salts. The invention likewise relates to the method for their preparation and their therapeutic applications.

(57) Abrégé

La présente invention concerne des composés choisis parmi l'ensemble constitué par les composés de la formule (I) où X est halogène, R₁ est H ou alkyle en C₁-C₃, R₂ est H ou OH, R₃ est (a), (b), (c) ou (d); A représente une liaison simple ou un groupe -CO-(CH₂)_p-NH-, R₄ représente H ou -C(=NR₅)NHR'₅, R₅ et R'₅ représentent chacun H ou un groupe alkyle en C₁-C₆, R₆ représente H ou un groupe alkyle en C₁-C₃, m est 0, 1 ou 2; n est 2, 3 ou 4; p est 1, 2 ou 3; et, leurs sels d'addition. Elle concerne également leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	B Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

DERIVES DE 1-BENZENESULFONYLPYRROLIDINE COMME ANTAGONISTES DU RECEPTEUR DE LA BRADYKININE

5

Domaine de l'invention

La présente invention a trait à de nouveaux composés appartenant à la famille des benzènesulfonamides et plus particulièrement à des composés de 1-benzènesulfonylpyrrolidine, leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

Ces nouveaux composés présentent notamment une action antagoniste du récepteur B₂ de la bradykinine et sont utiles en thérapeutique, particulièrement pour le traitement de la douleur, de l'inflammation, de l'asthme et des rhinites allergiques.

Art antérieur

On sait que l'une des possibilités de traitement de certaines pathologies à caractère douloureux et/ou inflammatoire (telles que l'asthme, la rhinite, le choc septique, la douleur dentaire, etc...) est d'inhiber l'action de certaines hormones telles que la bradykinine ou la kallidine. En effet ces hormones peptidiques sont impliquées dans un grand nombre de processus physiologiques dont certains sont liés de façon étroite à ces pathologies.

Bien qu'actuellement aucun produit possédant ce mode d'action ne soit encore commercialisé, de nombreuses études ont été entreprises pour créer des composés susceptibles d'être antagonistes de récepteurs de la bradykinine.

La bradykinine est une hormone peptidique constituée de 9 aminoacides (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) et la kallidine est une hormone peptidique (Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) qui comporte un aminoacide supplémentaire (Lys) par rapport à la bradykinine. On sait que des études antérieures ont permis d'obtenir des peptides qui interagissent avec les récepteurs de la bradykinine : certains comme le Bradycor (CP.0127 de la société Cortech), l'Icatibant (HOE 140 de la société Hoechst) ["Bradycor" et "Icatibant" sont des dénominations communes internationales (DCI)] ou encore le NPC 17761 (de la société Scios-Nova) présentent une action inhibitrice de la fixation de la bradykinine sur le récepteur B₂ de la bradykinine. Plus récemment, des composés non peptidiques ont été proposés comme antagonistes vis-à-vis de la fixation de la bradykinine sur son récepteur B₂, notamment dans les demandes de brevet publiées EP-A-0596406 et EP-A-0622361. On sait en

outre que certains composés de structure apparentée à celle des composés visés dans les deux demandes de brevet précitées ont déjà été décrits, notamment dans DE-A-3617183 et dans EP-A-0261539, eu égard à leurs éventuelles propriétés antithrombotiques.

5 **But de l'invention**

Il existe un besoin d'atténuer ou de supprimer chez le mammifère et surtout chez l'homme les douleurs et les inflammations.

Pour satisfaire ce besoin, on a recherché une nouvelle solution technique qui soit efficace dans le traitement des algies quelle que soit leur
10 origine, notamment celles liées à des phénomènes inflammatoires, d'une part, et dans le traitement des inflammations, d'autre part.

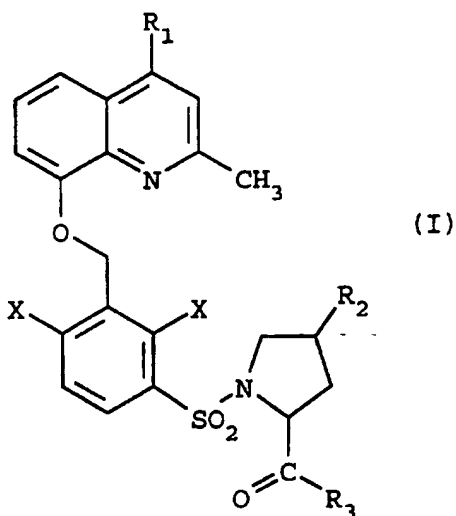
Selon l'invention, on se propose de fournir une nouvelle solution technique, qui met en oeuvre une fixation compétitive au niveau du récepteur B_2 de la bradykinine entre (i) la bradykinine et les hormones apparentées ou
15 analogues telles que la kallidine, et (ii) une substance antagoniste, et qui fait appel à des composés de benzènesulfonamide structurellement différents des produits connus précités et qui limitent ou inhibent substantiellement la fixation de la bradykinine et desdites hormones analogues sur ledit récepteur B_2 de la bradykinine.

20 Conformément à cette nouvelle solution technique on se propose de fournir, selon un premier aspect de l'invention, des composés de benzènesulfonamide en tant que produits industriels nouveaux ; selon un second aspect de l'invention, un procédé de préparation de ces composés; et selon un troisième aspect de l'invention, l'utilisation de ces composés notamment en thérapeutique
25 en tant qu'ingrédients actifs antalgiques et/ou anti-inflammatoires.

Objet de l'invention

Selon la nouvelle solution technique de l'invention, on préconise en tant que produit industriel nouveau, un composé de benzènesulfonylpyrrolidine qui est caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

30 (i) les composés de formule :



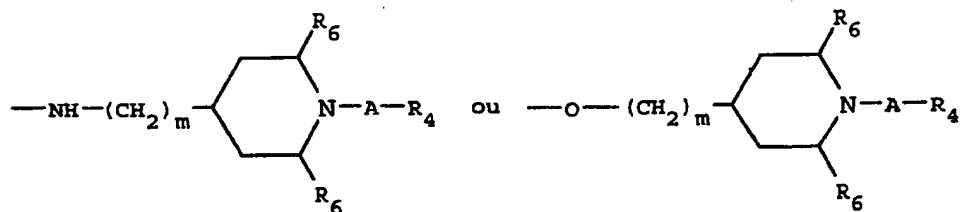
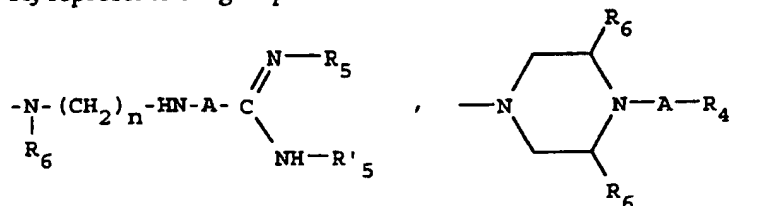
dans laquelle :

X représente un atome d'halogène,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃ linéaire ou ramifié,

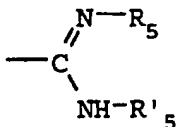
R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH,

R₃ représente un groupe :



A représente une liaison simple ou un groupe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$,

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe



R_5 et R'_5 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire, ramifié ou cyclisé,

5 R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_3 linéaire ou ramifié,

m est un nombre ayant pour valeur 0, 1 ou 2,

n est un nombre ayant pour valeur 2, 3 ou 4,

p est un nombre ayant pour valeur 1, 2 ou 3 ; et,

(ii) leurs sels d'addition.

10 Selon l'invention, on préconise aussi un procédé de préparation des composés de formule I et de leurs sels d'addition.

On préconise également l'utilisation d'une substance choisie parmi les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique vis-à-vis des patho-
15 logies impliquant la bradykinine ou ses analogues, en particulier vis-à-vis des algies, et notamment dans le traitement ou la prévention de pathologies liées à des états inflammatoires ou douloureux.

Description détaillée de l'invention

20 Dans la formule générale I des composés de l'invention, on entend par atome d'halogène un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, l'halogène préféré étant l'atome de chlore.

Par groupe alkyle en C_1-C_3 à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, on entend ici les groupes méthyle, éthyle, propyle et 1-méthyléthyle. Par groupes alkyle en C_1-C_6 linéaire, ramifié ou cyclisé, on entend notamment
25 les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, 1-méthyléthyle, 1-méthylpropyle, cyclopentyle et cyclohexyle.

Dans le composé de formule I, l'hétérocycle azoté de type pyrrolidine porteur des groupes COR_3 et R_2 peut comprendre 1 ou 2 atomes de carbone asymétriques. Selon l'invention, ces atomes de carbone peuvent être de
30 configuration (R,S), R ou S ; de préférence, le carbone porteur du groupe COR_3 sera de configuration S.

Par "sels d'addition", on entend ici les sels d'addition d'acide obtenus par réaction d'un composé de formule I avec un acide minéral ou organique. Les acides minéraux préférés pour salifier un composé basique de
35 formule I sont les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique et sulfurique. Les acides organiques préférés pour salifier un composé basique de

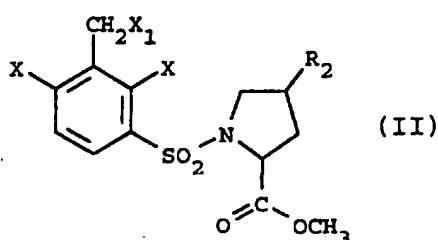
formule I sont les acides méthanesulfonique, maléique, fumarique, oxalique, citrique et trifluoroacétique.

Par température ambiante (RT) on entend ici une température comprise entre 15 et 25°C, et par température proche de RT une température comprise entre 5 et 35°C.

Le procédé de préparation des composés de formule I et de leurs sels d'addition, que l'on préconise selon l'invention, comprend les étapes consistant à :

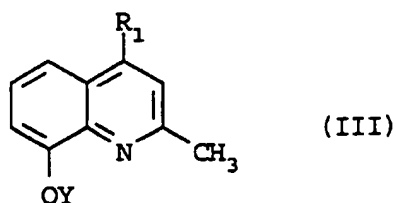
1) faire réagir un composé de formule :

10



15

dans laquelle X et X₁ représentent chacun un halogène, R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH, et, le carbone porteur du groupe COOCH₃ et le carbone porteur du groupe R₂ lorsque ce dernier n'est pas l'atome d'hydrogène, sont indépendamment l'un de l'autre de configuration (R,S), (R) ou (S), avec un composé de formule :



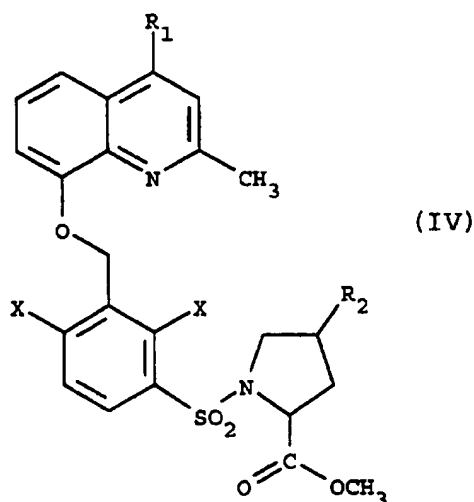
20

dans laquelle :

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, et

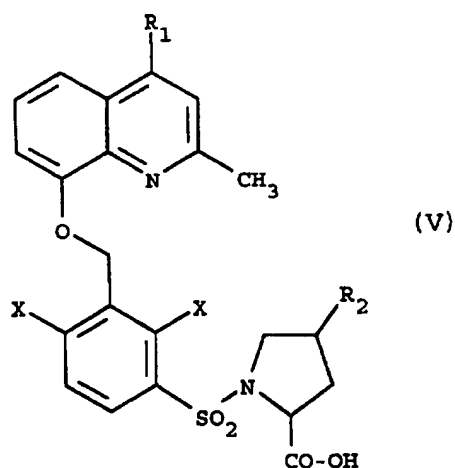
Y représente un métal alcalin tel que le sodium ou le potassium, dans un solvant anhydre, comme par exemple le diméthylformamide, à température comprise entre 0 et 50° C, pendant 0,5 à 5 heures, pour obtenir un composé de formule :

25



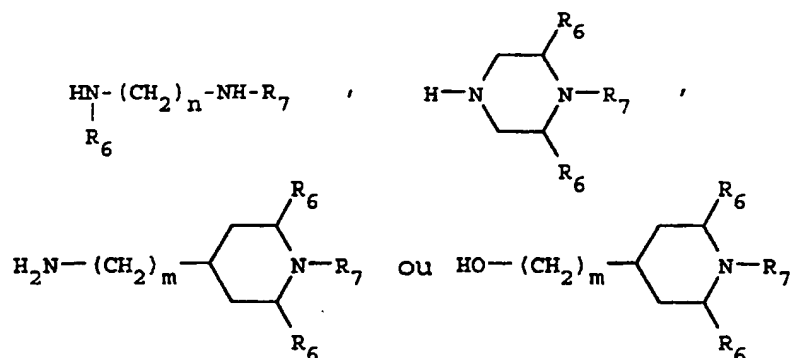
dans laquelle X, R₁ et R₂ conservent la même signification que dans les composés de départ, et les atomes de carbone porteurs de substituants COOCH₃ et R₂ conservent la même configuration que dans le composé II ci-dessus ;

- 2) soumettre le composé IV, ainsi obtenu, à une hydrolyse alcaline de la liaison ester, par action d'une solution aqueuse d'hydroxyde métallique (notamment NaOH) dans un solvant inerte, notamment le diméthoxyéthane, à une température comprise entre 10 et 50° C, pendant 1 à 30 heures pour obtenir, après acidification, le composé acide de formule :



dans laquelle X, R₁ et R₂ conservent la même signification que dans le composé IV ci-dessus ;

- 3) faire réagir l'acide V, ainsi obtenu, avec un alcool ou une amine de formule:



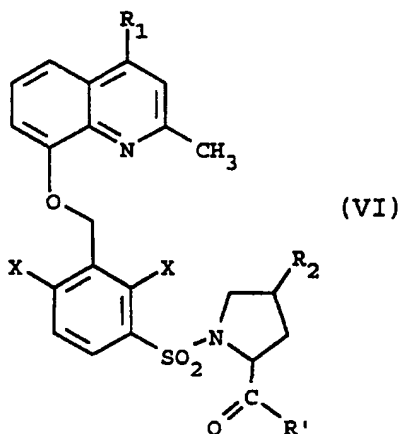
dans lesquelles :

m représente 0, 1 ou 2,

n représente 2, 3 ou 4,

- 5 R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_3$,
 R_7 représente un groupe amino-protecteur comme par exemple un
groupe Boc [(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl], ou, dans certains cas,
un atome d'hydrogène,

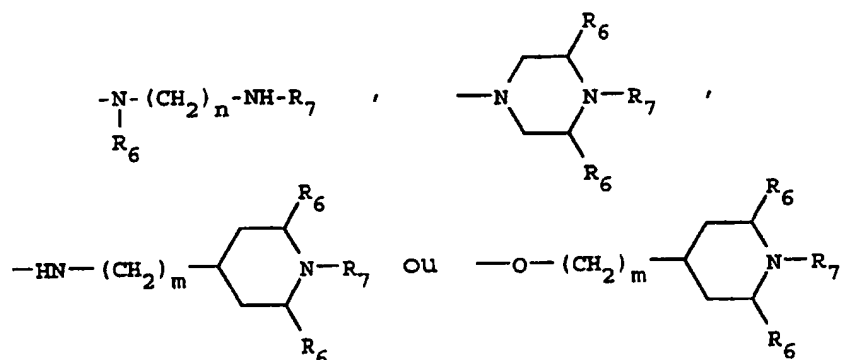
- 10 dans un solvant, comme par exemple le dichlorométhane, en présence d'un ou
plusieurs activateurs, comme par exemple le 1-hydroxy-7-aza-benzotriazole
(HOAT) et le chlorhydrate de 1-[3-(diméthylaminopropyl)-3-éthyl]carbodiimide
(EDCI), à une température proche de la température ambiante, pendant 2 à 50
heures, pour obtenir un composé de formule :



15

dans laquelle :

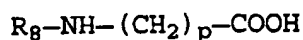
X , R_1 et R_2 conservent la même signification que ci-dessus et R'
représente l'un des groupes :



où m, n, R₆ et R₇ conservent la même signification que ci-dessus ;

- 4) si nécessaire, c'est-à-dire lorsque R₇ représente un groupe amino-protecteur, effectuer la déprotection du composé de formule VI ainsi obtenu à l'étape précédente, par réaction dudit composé de formule VI avec un acide comme par exemple l'acide trifluoroacétique ou l'acide chlorhydrique, éventuellement en présence d'un capteur de radicaux libres comme par exemple l'anisole, et éventuellement dans un solvant comme par exemple l'acétate d'éthyle, à température proche de l'ambiante et pendant 1 à 20 heures, pour obtenir le composé de formule générale VI décrit ci-dessus où R₇ représente un atome d'hydrogène (correspondant au composé de formule I dans laquelle A est une liaison simple et R₄ un atome d'hydrogène) ;
- 5) si nécessaire, faire réagir le composé de formule VI, ainsi obtenu, où R₇ est un atome d'hydrogène, avec un composé de formule :

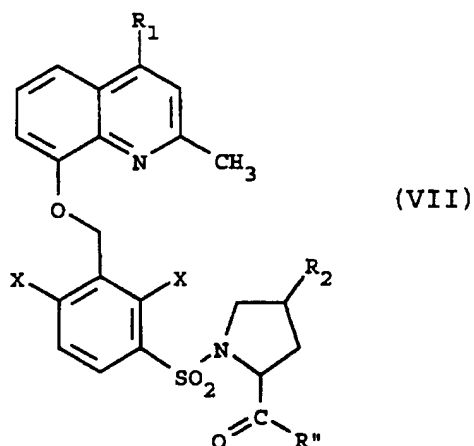
15



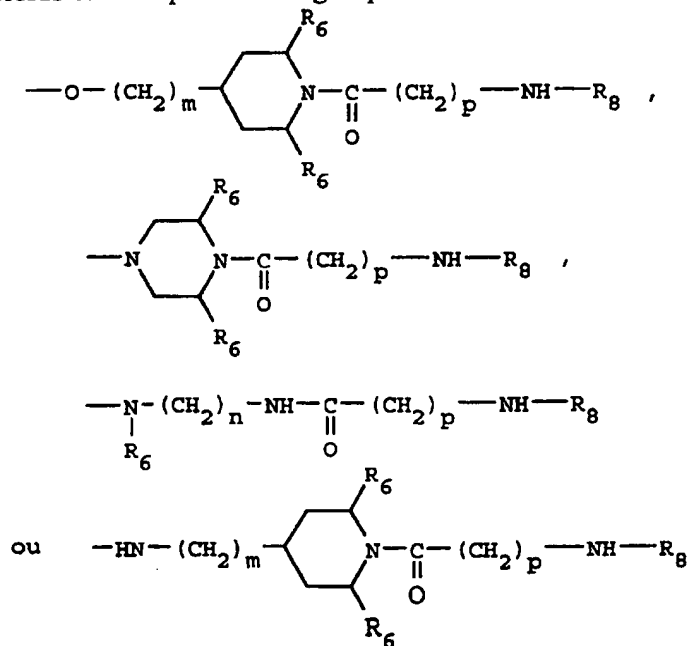
dans laquelle p représente un nombre égal à 1, 2 ou 3, et

20

R₈ représente un groupe aminoprotecteur du type oxycarbonyl, notamment un groupe alkyloxycarbonyl tel que Boc [(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl], dans des conditions de réaction analogues à celles décrites à l'étape 3 ci-dessus, pour obtenir un composé de formule :



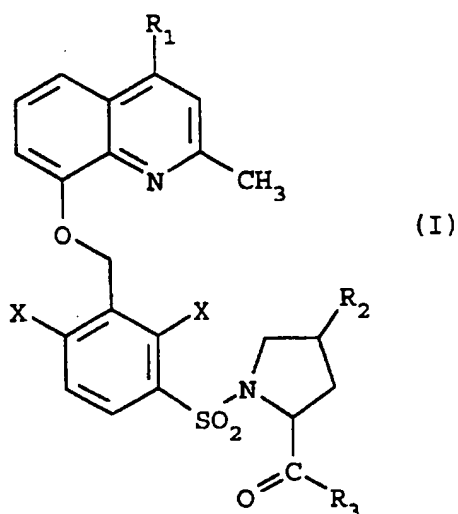
dans laquelle X, R₁ et R₂ conservent la même signification que ci-dessus et R'' représente un groupe



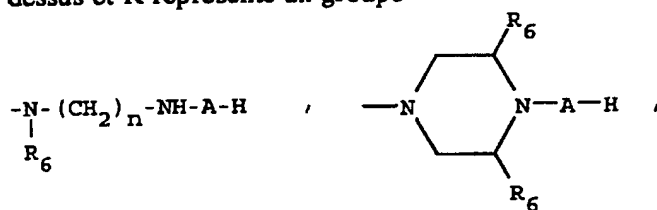
5

où m, n, p, R₆ et R₈ conservent la même signification que ci-dessus,

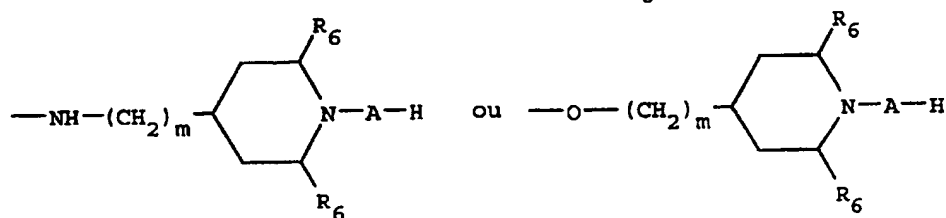
- 6) faire réagir le composé de formule VII, obtenu ci-dessus selon l'étape 5, dans des conditions analogues à celles décrites à l'étape 4 ci-dessus, de façon à remplacer le groupe aminoprotecteur R₈ par un atome d'hydrogène et obtenir un composé de formule :



dans laquelle X, R₁ et R₂ conservent la même signification que ci-dessus et R représente un groupe

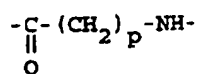


5



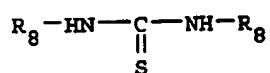
dans lesquels m, n et R₆ conservent la même signification que ci-dessus et A représente le groupe $\text{---CO---}(\text{CH}_2)_p\text{---NH---}$, où p est un nombre égal 1, 2 ou 3,

- 10 7) si nécessaire, faire réagir un composé de formule I obtenu à l'une des étapes 4 ou 6 ci-dessus, où A représente une liaison simple ou un groupe

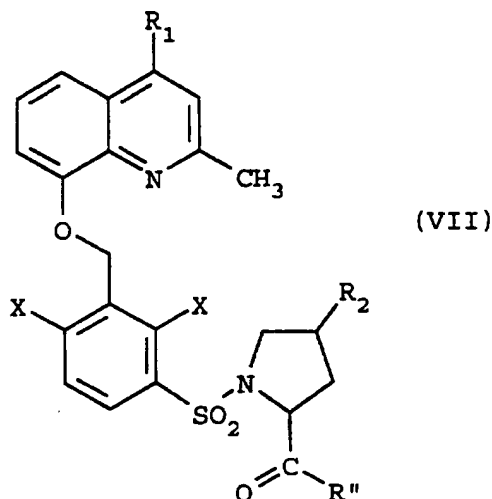


avec un composé de formule

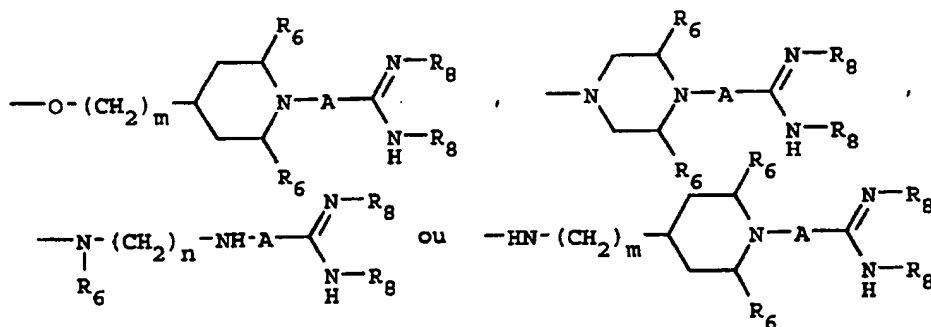
15



dans laquelle R_8 représente un groupe amino-protecteur de type oxycarbonyle, notamment un groupe alkyloxycarbonyle tel que Boc [(1,1-diméthyléthoxy)-carbonyle], dans un solvant comme par exemple la diméthylformamide, en présence d'une base comme par exemple la triéthylamine et en présence de chlorure mercurique, à une température comprise entre 0 et 30 °C, pendant 1 à 6 heures, pour obtenir le composé de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 et X conservent la même signification que ci-dessus et R'' représente un groupe



dans lesquels

A représente une liaison simple ou le groupe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$,

et n, m, p, R_6 et R_8 conservent la même signification que ci-dessus ;

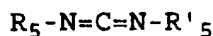
et,

8) déprotéger le composé de formule VII, ainsi obtenu selon l'étape 7, suivant une réaction analogue à celle de l'étape 6 ci-dessus, pour remplacer le groupe amino-protecteur R_8 par un atome d'hydrogène et obtenir ainsi un composé de

formule I selon l'invention où R_4 représente un groupe $-C(=NR_5)NHR'_5$, et R_5 et R'_5 représentent chacun un atome d'hydrogène.

En première variante, l'étape 7 peut être réalisée comme indiqué ci-après, sans que la déprotection de l'étape 8 soit effectuée :

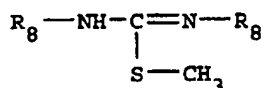
- 5 7a) faire réagir le chlorhydrate d'un composé de formule I obtenu à l'une des étapes 4 ou 6 ci-dessus, avec un composé de formule :



dans laquelle R_5 et R'_5 représentent chacun un groupe alkyle en C_1 - C_6 linéaire, ramifié ou cyclisé,

- 10 dans un solvant inerte comme par exemple l'acétonitrile, à une température proche de la température ambiante, pendant 4 à 48 heures, pour obtenir un composé de formule I, selon l'invention, où R_5 et R'_5 représentent chacun un groupe alkyle en C_1 - C_6 linéaire, ramifié ou cyclisé, et A est une liaison simple ou le groupe $-CO-(CH_2)_p-NH-$.

- 15 Selon une seconde variante de l'étape 7, on fait réagir le chlorhydrate d'un composé de formule VI obtenu selon l'une des étapes 4 ou 6 ci-dessus avec un composé de formule



- 20 dans laquelle R_8 représente un groupe amino-protecteur du type Boc,

- en présence d'une base organique aprotique telle que la triéthylamine et d'oxyde mercurique, dans un solvant comme par exemple l'éthanol, à température ambiante pendant 5 à 50 heures, pour obtenir le composé de formule VII, de structure analogue à celle obtenue à l'étape 7 ci-dessus. Ce composé est ensuite traité suivant le procédé décrit à l'étape 8 ci-dessus pour conduire au composé de formule I selon l'invention, dans lequel

A représente une liaison simple ou un groupe $-CO-(CH_2)_p-NH-$, et R_4 représente le groupe $-C(=NH)NH_2$.

- 30 Certains composés de formule III et IV, en particulier les composés visés dans la revendication 3 ci-après, sont des produits nouveaux utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse et constituent l'un des objets de l'invention.

- L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples de préparation qui suivent et des résultats d'essais pharmacologiques obtenus avec certains composés selon l'invention. Dans le cas de composés présentant dans leur structure un carbone asymétrique, l'absence d'indication particulière ou la

mention (R,S) [ou (D,L) dans le cas d'acides aminés] signifie qu'il s'agit de composés racémiques ; dans le cas de composés présentant une chiralité, celle-ci est indiquée à la suite immédiate de l'indexation du substituant porté par ledit carbone asymétrique; on utilise alors les signes (R) ou (S), conformément aux règles de Cahn, Ingold et Prelog, ou, dans le cas d'acides aminés les mentions (D) ou (L). La nomenclature utilisée dans les exemples est celle préconisée par les Chemical Abstracts : ainsi certains dérivés de la L-proline peuvent devenir, après réaction de la fonction acide avec une amine, des dérivés de 2-(S)-pyrrolidinecarboxamide.

10 Dans la partie expérimentale, les "préparations" sont relatives aux composés intermédiaires et les "exemples" sont relatifs aux produits selon l'invention.

Les points de fusion (F) indiqués ci-après sont en général mesurés à l'aide d'un banc Koffler et ne sont pas corrigés, il s'agit alors de points de fusion instantanée.

PREPARATION I

Chlorure de 3-bromométhyl-2,4-dichlorobenzènesulfonyle

A une solution à température ambiante de 41,52 g (0,16 mole) de chlorure de 2,4-dichloro-3-méthylbenzènesulfonyle dans 150 ml de 1,1,2,2-tétrachloroéthane on ajoute 85,44 g (0,48 mole) de N-bromosuccinimide puis 200 mg de peroxyde de benzoyle. Le mélange réactionnel est porté à 120°C pendant 2 heures. On refroidit, filtre et lave le filtrat successivement avec de l'eau, une solution saturée de bicarbonate de sodium et enfin de l'eau jusqu'à neutralité. Ensuite, la phase organique que l'on recueille du filtrat est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Par recristallisation dans l'hexane, on obtient 25,53 g du produit attendu, sous forme de cristaux blancs (Rendement = 47 %).

F = 90-92°C

PREPARATION II

Chlorure de 3-chlorométhyl-2,4-dichlorobenzènesulfonyle

A une solution de 6,5 g (0,025 mole) de chlorure de 2,4-dichloro-3-méthylbenzènesulfonyle dans 30 ml de 1,1,2,2-tétrachloroéthane, à température ambiante et sous atmosphère d'azote, on ajoute 10 g (0,075 mole) de N-chlorosuccinimide et 30 mg de peroxyde de benzoyle. Le mélange réactionnel est porté à 120°C pendant 3 heures, refroidi à température ambiante, versé sur de l'eau, puis extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée de bicarbonate de sodium et enfin de l'eau

jusqu'à neutralité. Elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Par recristallisation dans l'hexane, on obtient 0,85 g du produit attendu, sous forme de cristaux blancs (Rendement = 11,5 %).

F = 68°C

5 PREPARATION III

N-[(3-bromométhyl-2,4-dichlorophényl)sulfonyl]-(D,L)-proline, méthyl ester

A une solution de 13,24 g (0,08 mole) de chlorhydrate de (D,L)-proline, méthyl ester dans 60 ml de dichlorométhane, on ajoute 27,08 g (0,08 mole) de composé obtenu selon la préparation I. On refroidit à 0°C et additionne goutte à goutte une solution de 23,3 ml (0,16 mole) de triéthylamine dans 20 ml de dichlorométhane. On laisse agiter ensuite à température ambiante pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 1N puis à l'eau jusqu'à pH neutre. Elle est enfin séchée et concentrée sous pression réduite. On obtient 34,48 g d'huile utilisée directement dans les étapes ultérieures. Le produit obtenu contient également le composé N-[(3-chlorométhyl-2,4-dichlorophényl)sulfonyl]-(D,L)-proline, méthyl ester provenant d'une réaction secondaire. Ce sous-produit possédant sensiblement la même réactivité que le dérivé bromé, on utilise directement le mélange, sans purification complémentaire.

20 PREPARATION IV

N-[(3-bromométhyl-2,4-dichlorophényl)sulfonyl]-L-proline, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation III, au départ du chlorhydrate de L-proline, méthyl ester, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile. (Le produit obtenu contient l'analogue chloré issu d'une réaction secondaire d'échange entre halogène).

PREPARATION V

N-[(3-bromométhyl-2,4-dichlorophényl)sulfonyl]-4-(trans)-hydroxy-L-proline, méthyl ester

30 En opérant de façon analogue à la préparation III, au départ du chlorhydrate de 4-(trans)-hydroxy-L-proline, méthyl ester, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile. (Le produit obtenu contient l'analogue chloré issu d'une réaction secondaire d'échange entre halogène).

PREPARATION VI

35 **N-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl)sulfonyl]-D,L-proline, méthyl ester**

A une solution de 0,270 g ($1,710^{-3}$ mole) de 8-hydroxy-2-méthylquinoléine dans 5 ml de N,N-diméthylformamide (DMF), on ajoute 0,051 g ($1,7.10^{-3}$ mole) d'hydruure de sodium à 80 % en suspension dans de l'huile. Après agitation pendant dix minutes à température ambiante on ajoute 0,8 g du composé obtenu selon la préparation III en solution dans 2 ml de DMF. L'agitation est maintenue 2 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est étendu d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange toluène/acétate d'éthyle (80/20 ; v/v). Le solide récupéré est recristallisé dans 15 ml d'isopropanol pour donner 0,7 g du produit attendu, sous forme d'une poudre blanche (rendement = 81 %).

F = 142°C

PREPARATION VII

N-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-L-proline, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon la préparation IV, on obtient le produit attendu avec un rendement de 83 % après recristallisation dans l'isopropanol.

F = 136°C

$[\alpha]_D^{23} = +29,4^\circ$ (c = 1,01 ; CHCl₃)

PREPARATION VIII

N-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-L-proline, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon la préparation IV et de 2,4-diméthyl-8-hydroxyquinoléine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 72 % après recristallisation dans l'isopropanol.

F = 138°C

$[\alpha]_D^{22} = -28^\circ$ (c = 0,5 ; CHCl₃)

PREPARATION IX

N-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-4-(trans)-hydroxy-L-proline, méthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation VI, au départ du composé obtenu selon la préparation V et de 2,4-diméthyl-8-hydroxyquinoléine, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (7/3 ; v/v), puis cristallisation dans

l'éther isopropylique, on obtient le produit attendu avec un rendement de 44 %, sous forme d'un solide blanc.

F = 100°C

$[\alpha]_D^{21} = -30^\circ$ (c = 0,31 ; CHCl₃)

5 **PREPARATION X**

N-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-D,L-proline

A une solution de 5,14 g ($10,2 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation VI, dans 100 ml de 1,2-diméthoxyéthane, on ajoute 20 ml (20.10⁻³ mole) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Le mélange réactionnel est agité à 40°C pendant 1,5 heure, puis à température ambiante pendant 20 heures. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu est repris à l'eau et acidifié jusqu'à pH5 à l'aide d'acide chlorhydrique 1N. Après extraction à l'aide de dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée sous pression réduite. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans 30 ml d'isopropanol pour donner 4,4 g du produit attendu, sous forme de cristaux blancs (rendement = 87 %).

F = 120°C

PREPARATION XI

20 N-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-L-proline

En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ du composé obtenu selon la préparation VII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 93 %.

25 F = 135°C

$[\alpha]_D^{23} = -99,3^\circ$ (c = 0,31 ; CHCl₃)

PREPARATION XII

N-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-L-proline

30 En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ du composé obtenu selon la préparation VIII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 95 %.

F = 219-220°C

$[\alpha]_D^{22} = -79,2^\circ$ (c = 0,31 ; CHCl₃)

35 **PREPARATION XIII**

N-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-4-(trans)-hydroxy-L-proline

- On prépare une suspension de 0,53g ($0,983 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation IX dans 35 ml de méthanol, on ajoute 5 ml d'une solution de soude 0,3 N et on agite à reflux pendant 18 heures. On concentre ensuite le mélange réactionnel sous pression réduite puis on reprend le résidu avec de l'eau et on acidifie jusqu'à pH5 à l'aide d'acide chlorhydrique 1N. Après extraction avec du dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 490 mg du produit attendu, sous forme d'un solide blanc.

F > 260°C

- 10 $[\alpha]_D^{21} = -55^\circ$ (c = 0,36 ; CHCl_3)

PREPARATION XIV

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichloro-phényl]sulfonyl]-N-[2-(1,1-diméthyléthoxycarbonylamino)éthyl]-N-méthyl-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 15 On prépare une solution de 0,742 g ($1,5 \cdot 10^{-3}$ mole) de l'acide obtenu selon la préparation XI, dans 10 ml de dichlorométhane et on ajoute 0,21 g ($1,1 \cdot 10^{-3}$ mole) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide (EDCI), 0,15 g ($1,1 \cdot 10^{-3}$ mole) de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAT), puis 0,261g ($1,5 \cdot 10^{-3}$ mole) de N-méthyl-N'-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-1,2-éthanediamine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 heures puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange toluène/isopropanol (95/5 ; v/v). On obtient 0,61g du produit attendu, sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 61 %.

- 25 F = 88°C

$[\alpha]_D^{22} = -4,5^\circ$ (c=0,2 ; CH_3OH)

PREPARATION XV

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-(1,1-diméthyléthoxycarbonylamino)propyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 30 En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de N-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-1,3-propanediamine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 57 %.

F = 78-80°C

$[\alpha]_D^{22} = -38^\circ$ (c = 0,3 ; CH_3OH)

- 35 PREPARATION XVI

1-[[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[[1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)pipéridin-4-yl]méthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 5 En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de 1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-4-(aminométhyl)pipéridine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 20%.

F = 68°C

$[\alpha]_D^{22} = +38^\circ$ (c = 0,32 ; CH₃OH)

PREPARATION XVII

- 10 1-[[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de 1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-4-aminopipéridine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 42,3 %.

- 15 F = 70-74°C

$[\alpha]_D^{22} = -27^\circ$ (c = 0,37 ; CH₃OH)

PREPARATION XVIII

- 20 Acide 1-[[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichloro-phényl]sulfonyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxylique, 1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)pipéridin-4-yl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de 1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-4-hydroxypipéridine, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile avec un rendement de 23,6%.

$[\alpha]_D^{22} = +22^\circ$ (c = 0,17 ; CH₃OH)

- 25 PREPARATION XIX

Acide 1-[[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxylique, [1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)pipéridine-4-yl-méthyl] ester

- 30 En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de 1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-4-hydroxyméthylpipéridine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 37,6 %.

F = 66-68°C

$[\alpha]_D^{22} = -19^\circ$ (c = 0,28 ; CH₃OH)

PREPARATION XX

- 35 1-[[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-(1,1-diméthyléthoxycarbonylamino)propyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ du composé de la préparation XII et de N-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-1,3-propanediamine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 74 %.

F = 80-84°C

5 $[\alpha]_D^{22} = -38^\circ$ (c = 0,32 ; CH₃OH)

PREPARATION XXI

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichloro-phényl]sulfonyl]-2-(S)-[[4-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

10 En opérant de façon analogue à la préparation XX, au départ de 1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)pipérazine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 66 %.

F = 100°C

$[\alpha]_D^{24} = -33,3^\circ$ (c = 0,30 ; CH₃OH)

PREPARATION XXII

15 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichloro-phényl]sulfonyl]-2-(S)-[[4-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl]-4-(R)-hydroxypyrrolidine

20 En opérant de façon analogue à la préparation XXI, au départ du composé de la préparation XIII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 72 %.

F = 223°C

$[\alpha]_D^{21} = -33^\circ$ (c = 0,34 ; CHCl₃)

Exemple 1

25 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-[(3,5-diméthylpipérazin-1-yl)carbonyl]pyrrolidine

En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ d'un excès de 2,6-diméthylpipérazine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 13 %.

F = 102-106°C

30 $[\alpha]_D^{22} = -2^\circ$ (c = 0,3 ; CHCl₃)

Exemple 2

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-[(pipérazin-1-yl)carbonyl]pyrrolidine

35 En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ d'un excès de pipérazine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 20 %.

F = 164-166°C

$[\alpha]_D^{24} = -1^\circ$ (c = 0,28 ; CHCl₃)

Exemple 3

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-(2-aminoéthyl)-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ d'un excès de 1,2-éthanediamine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 40,9%.

F = 78-80°C

$[\alpha]_D^{21} = -58,6^\circ$ (c = 0,35 ; CHCl₃)

Exemple 4

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-(2-aminoéthyl)-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation XX, au départ d'un excès de 1,2-éthanediamine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 42,7 %.

F = 104-106°C

$[\alpha]_D^{21} = -55,2^\circ$ (c = 0,28 ; CHCl₃)

Exemple 5

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-[(pipérazin-1-yl)carbonyl]pyrrolidine, bistrifluoroacétate

On prépare un mélange de 0,6 g ($0,885 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation XXI et de 96 mg ($0,885 \cdot 10^{-3}$ mole) d'anisol, puis on ajoute à 0°C 3ml d'acide trifluoroacétique. La solution est agitée pendant 3 heures à 0°C puis pendant une nuit à température ambiante. Après concentration sous pression réduite, le résidu est précipité dans de l'éther diéthylique anhydre. Le précipité est séparé, rincé à l'éther et séché sous vide. On obtient ainsi 0,64 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc. (Rendement = 90 %).

F = 150°C

$[\alpha]_D^{24} = +12,6^\circ$ (c = 0,31 ; CH₃OH)

Exemple 6

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-méthyl-N-(2-aminoéthyl)-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, bistrifluoroacétate

En opérant de façon analogue à l'exemple 5 au départ du composé obtenu selon la préparation XIV, on obtient le produit attendu avec un rendement de 95 %.

F = 130°C

$[\alpha]_D^{22} = +3,2^\circ$ (c = 0,5 ; CH₃OH)

Exemple 7

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-4-(R)-hydroxy-2-(S)-[(pipérazin-1-yl)carbonyl]pyrrolidine, bistrifluoroacétate

En opérant de façon analogue à l'exemple 5, au départ du composé obtenu selon la préparation XXII, on obtient le produit attendu avec un
5 rendement de 92 %.

F = 165°C

$[\alpha]_D^{23} = +19^\circ$ (c = 0,32 ; CH₃OH)

Exemple 8

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-(pipéridin-4-yl)-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate
10

On prépare 50 ml d'une solution 1,25N de chlorure d'hydrogène dans l'acétate d'éthyle, dans laquelle on mélange ensuite 8,25g ($12,17 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation XVII. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 heures à température ambiante. Le précipité obtenu est filtré,
15 lavé à l'éther puis séché et repris en solution dans de l'eau distillée. Après lyophilisation de la solution ainsi obtenue, on obtient 7,11g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 95 %).

F = 177°C

$[\alpha]_D^{22} = -21^\circ$ (c = 0,33 ; CH₃OH)

20 **Exemple 9**

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-(3-aminopropyl)-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation XV, on obtient le produit attendu avec un rendement
25 de 68 %.

F = 158-162°C

$[\alpha]_D^{22} = -36^\circ$ (c = 0,29 ; CH₃OH)

Exemple 10

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[(pipéridin-4-yl)méthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate
30

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation XVI, on obtient le produit attendu avec un rendement de 59 %.

F = 170°C

35 $[\alpha]_D^{22} = -27^\circ$ (c = 0,26 ; CH₃OH)

Exemple 11

Acide 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxylique, pipéridin-4-yl ester, dichlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation XVIII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 92 %.

F = 150-154°C

$[\alpha]_D^{22} = +11^\circ$ (c = 0,3 ; CH₃OH)

Exemple 12

Acide 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxylique, [(pipéridin-4-yl) méthyl] ester, dichlorhydrate

En opérant de façon analogue à la préparation XXX, au départ du composé obtenu selon la préparation XIX, on obtient le produit attendu avec un rendement de 95 %.

F = 154-158°C

$[\alpha]_D^{22} = +7^\circ$ (c = 0,31 ; CH₃OH)

Exemple 13

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-(3-aminopropyl)-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation XX, on obtient le produit attendu avec un rendement de 68 %.

F = 158-162°C

$[\alpha]_D^{22} = -36^\circ$ (c = 0,29 ; CH₃OH)

PREPARATION XXIII

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2(S)-[[4-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]méthyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

a) On traite par une solution de soude 1N une solution de 0,475 g du composé obtenu selon l'exemple 5 pour amener le pH à une valeur légèrement basique et on extrait deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi le composé correspondant à l'exemple 5 sous forme de base.

b) On prépare un mélange de 0,34g ($0,589 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu ci-dessus, de 0,131g ($1,3 \cdot 10^{-3}$ mole) de triéthylamine et de 0,17g ($0,589 \cdot 10^{-3}$ mole) de N,N'-bis(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)thiourée dans 10 ml de DMF. On refroidit à 0°C, on ajoute 0,18g ($0,65 \cdot 10^{-3}$ mole) de chlorure mercurique,

- puis on laisse sous agitation pendant 3 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite dilué par 60 ml d'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. La phase organique est séchée, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (6/4 ; v/v). On obtient ainsi 0,38g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 79 %).

F = 100°C

$[\alpha]_D^{24} = -25^\circ$ (c = 0,29 ; CH₃OH)

PREPARATION XXIV

- 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-[[4-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]méthyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

- En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 2, on obtient le produit attendu avec un rendement de 70 %.

F = 164-168°C

$[\alpha]_D^{23} = +2^\circ$ (c = 0,26 ; CH₃OH)

PREPARATION XXV

- 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-[[4-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]méthyl]-3,5-diméthylpipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

- En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 1, on obtient le produit attendu avec un rendement de 53 %.

- PREPARATION XXVI

- 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-[[4-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]méthyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]-4-(R)-hydroxypyrrolidine

- En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 7, on obtient le produit attendu avec un rendement de 77% après cristallisation dans l'éther isopropylique.

F = 200°C

$[\alpha]_D^{21} = -138^\circ$ (c = 0,33 ; CHCl₃)

PREPARATION XXVII

- 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[2-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]méthylamino]éthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 3, on obtient le produit attendu avec un rendement de 50 %.

PREPARATION XXVIII

- 5 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)-oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[2-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]méthylamino]éthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 10 En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 4, on obtient le produit attendu avec un rendement de 51 %.

F = 114-118°C

$[\alpha]_D^{23} = -24^\circ$ (c = 0,4 ; CH₃OH)

PREPARATION XXIX

- 15 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]méthylamino]propyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 13, on obtient le produit attendu avec un rendement de 70 %.

- 20 F = 106-110°C

$[\alpha]_D^{22} = -20^\circ$ (c = 0,33 ; CH₃OH)

PREPARATION XXX

- 25 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]méthylamino]propyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 9, on obtient le produit attendu avec un rendement de 30 %.

F = 116-120°C

- 30 $[\alpha]_D^{23} = -17^\circ$ (c = 0,31 ; CH₃OH)

PREPARATION XXXI

- 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[2-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]méthylamino]éthyl]-N-méthyl-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 35 En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 6, on obtient le produit attendu avec un rendement de 68 %.

F = 95°C

$[\alpha]_D^{22} = -10,4^\circ$ (c = 0,45 ; CHCl₃)

PREPARATION XXXII

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[[1-
5 [[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]-
méthyl]pipéridin-4-yl]méthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 10, on obtient le produit attendu avec un rendement de 58 %.

10 F = 104-108°C

$[\alpha]_D^{22} = -32^\circ$ (c = 0,30 ; CH₃OH)

PREPARATION XXXIII

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-
15 [[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]-
méthyl]pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 8, on obtient le produit attendu avec un rendement de 47,3 %.

PREPARATION XXXIV

20 Acide 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-
sulfonyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxylique, [1-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-
amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]méthyl]pipéridin-4-yl] ester

En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 11, on obtient le produit attendu avec un
25 rendement de 80 %.

F = 75°C

$[\alpha]_D^{22} = +23^\circ$ (c = 0,25 ; CH₃OH)

PREPARATION XXXV

Acide 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-
30 sulfonyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxylique, [[1-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-
amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]méthyl]pipéridin-4-yl]méthyl]
ester

En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 12, on obtient le produit attendu avec un
35 rendement de 57 %.

F = 74°C

$[\alpha]_D^{22} = -19^\circ$ (c = 0,29 ; CH₃OH)

Exemple 14

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-[[4-(amino-imino-méthyl)pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine, bis-trifluoroacétate

5 En opérant de façon analogue au procédé d'obtention du composé selon l'exemple 5, au départ du composé de la préparation XXIII, on obtient le produit attendu. Celui-ci est ensuite repris en solution dans de l'eau pure, filtré et le filtrat est lyophilisé. On obtient ainsi le produit attendu pur sous forme d'un solide blanc cotonneux (rendement = 79 %).

10 F = 145°C

$[\alpha]_D^{24} = +14^\circ$ (c = 0,34 ; CH₃OH)

Exemple 15

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-[[4-(amino-imino-méthyl)pipérazin-1-yl]carbonyl]-4-(R)-hydroxy-pyrrolidine, bistrifluoroacétate

15 En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 14, au départ du composé obtenu selon la préparation XXVI, on obtient le produit attendu avec un rendement de 87 %.

F = 165°C

20 $[\alpha]_D^{21} = +39^\circ$ (c = 0,31 ; CH₃OH)

Exemple 16

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[2-[(amino-imino-méthyl)amino]éthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, bis-trifluoroacétate

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 14, au départ du composé de la préparation XXVII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 52 %.

F = 138-142°C

$[\alpha]_D^{23} = -16^\circ$ (c = 0,30 ; CH₃OH)

30 **Exemple 17**

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[2-[(amino-imino-méthyl)amino]éthyl]-N-(méthyl)-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, bistrifluoroacétate

35 En opérant de façon analogue à l'exemple 14, au départ du composé de la préparation XXXI, on obtient le produit attendu avec un rendement de 88 %.

F = 137°C

$[\alpha]_D^{22} = +10,6^\circ$ (c = 0,48 ; CH₃OH)

Exemple 18

Acide 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxylique, [[1-(amino-imino-méthyl)-pipéridin-4-yl]méthyl] ester, bistrifluoroacétate

En opérant de façon analogue à l'exemple 14, au départ du composé obtenu selon la préparation XXXV, on obtient le produit attendu avec un rendement de 70 %.

F = 126-130°C

10 $[\alpha]_D^{22} = -1^\circ$ (c = 0,38 ; CH₃OH)

Exemple 19

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[2-[(amino-imino-méthyl)amino]éthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

15 En opérant de façon analogue au procédé d'obtention du composé selon l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation XXVIII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 60 %.

F = 170-174°C

$[\alpha]_D^{24} = -39^\circ$ (c = 0,30 ; CH₃OH)

20 **Exemple 20**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[(amino-imino-méthyl)amino]propyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 19, au départ du composé obtenu selon la préparation XXIX, on obtient le produit attendu avec un rendement de 80 %.

F = 170-174°C

$[\alpha]_D^{24} = -34^\circ$ (c = 0,29 ; CH₃OH)

Exemple 21

30 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[3-[(amino-imino-méthyl)amino]propyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

35 En opérant de façon analogue à l'exemple 19, au départ du composé obtenu selon la préparation XXX, on obtient le produit attendu avec un rendement de 52 %.

F = 158-160°C

$[\alpha]_D^{22} = -30^\circ$ (c = 0,31 ; CH₃OH)

Exemple 22

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[[1-(amino-imino-méthyl)pipéridin-4-yl]méthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

- 5 En opérant de façon analogue à l'exemple 19, au départ du composé obtenu selon la préparation XXXII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 95 %.

F = 190-192°C

$[\alpha]_D^{22} = -27^\circ$ (c = 0,35 ; CH₃OH)

10 **Exemple 23**

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-(amino-imino-méthyl)pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

- 15 En opérant de façon analogue à l'exemple 19, au départ du composé obtenu selon la préparation XXXIII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 47 %.

F = 152-156°C

$[\alpha]_D^{22} = -17^\circ$ (c = 0,30 ; CH₃OH)

Exemple 24

- 20 **1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-[[4-(amino-imino-méthyl)pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine, dichlorhydrate**

- 25 En opérant de façon analogue à l'exemple 19, au départ du composé obtenu selon la préparation XXIV, on obtient le produit attendu avec un rendement de 60 %.

F = 176-180°C

$[\alpha]_D^{25} = +19^\circ$ (c = 0,28 ; CH₃OH)

Exemple 25

- 30 **1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-[[4-(amino-imino-méthyl)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine, dichlorhydrate**

- 35 En opérant de façon analogue à l'exemple 19, au départ du composé obtenu selon la préparation XXV, on obtient le produit attendu avec un rendement de 70 %.

F = 186-190°C

$[\alpha]_D^{22} = +21^\circ$ (c = 0,35 ; CH₃OH)

Exemple 26

Acide 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]-sulfonyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxylique, [1-(amino-imino-méthyl)pipéridin-4-yl] ester, dichlorhydrate

- 5 En opérant de façon analogue à l'exemple 19, au départ du composé obtenu selon la préparation XXXIV, on obtient le produit attendu avec un rendement de 96 %.

F = 180-184°C

$[\alpha]_D^{22} = -11^\circ$ (c = 0,30 ; CH₃OH)

10 **Exemple 27**

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-[[4-[(1-méthyléthylamino)(1-méthyléthylimino)méthyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine, dichlorhydrate

- a) On prépare une solution de 0,24g ($0,426 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 2 dans 5 ml de méthanol et on ajoute doucement 0,18 ml d'une solution environ 5M de chlorure d'hydrogène dans le méthanol. On laisse agiter pendant 1 heure à température ambiante puis on chasse le solvant sous pression réduite. Le résidu est trituré en présence d'éther éthylique et les cristaux obtenus sont filtrés et séchés. On obtient ainsi 0,24g du chlorhydrate du produit de départ, sous forme de cristaux jaunes.

- b) On prépare une suspension de 0,24 g ($0,38 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu ci-dessus dans 15 ml d'acétonitrile, on ajoute 0,24 g ($1,9 \cdot 10^{-3}$ mole) de diisopropylcarbodiimide et on agite le mélange à température ambiante pendant 24 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu est lavé plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle chaud. Après séchage des cristaux sous vide, on obtient 90 mg du produit attendu sous forme de cristaux blancs (Rendement = 31 %).

F = 148-150°C

$[\alpha]_D^{22} = -1^\circ$ (c = 0,30 ; CH₃OH)

30 **Exemple 28**

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-[[4-[(cyclohexylamino)(cyclohexylimino)méthyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]-pyrrolidine, dichlorhydrate

- En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 27, au départ de dicyclohexylcarbodiimide, on obtient le produit attendu avec un rendement de 26 %.

F = 174-178°C

$$[\alpha]_D^{22} = +9^\circ (c = 0,28 ; CH_3OH)$$

PREPARATION XXXVI

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[4-(1,1-diméthyléthoxycarbonylamino)butyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 5 En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de N-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-1,4-butanediamine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 70 %.

$$F = 72-74^\circ C$$

$$[\alpha]_D^{22} = -48^\circ (c = 0,29 ; CHCl_3)$$

10 **PREPARATION XXXVII**

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[2-[1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)pipéridin-4-yl]éthyl]-2(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 15 En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de 1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-4-(2-aminoéthyl)pipéridine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 60 %.

$$F = 105^\circ C$$

$$[\alpha]_D^{22} = -35^\circ (c = 0,97 ; CH_3OH)$$

PREPARATION XXXVIII

- 20 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[[1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)pipéridin-4-yl]méthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 25 En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ de l'acide obtenu selon la préparation XII et de 1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-4-(aminométhyl)pipéridine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 60%.

$$F = 80^\circ C$$

$$[\alpha]_D^{26} = -37^\circ (c = 1,05 ; CH_3OH)$$

PREPARATION IXL

- 30 1-[[3-[2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 35 En opérant de façon analogue à la préparation XXXVIII, au départ de 1-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-4-aminopipéridine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 54 %.

$$F = 60-64^\circ C$$

$$[\alpha]_D^{25} = -21^\circ (c = 1,32 ; CH_3OH)$$

Exemple 29

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-(4-aminobutyl)-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

On ajoute 2,7 g ($4 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la
5 préparation XXXVI dans 250 ml d'acide chlorhydrique 1N et on agite le
mélange à 45 °C pendant 2 heures. On concentre ensuite sous pression réduite
puis on dilue avec 50 ml d'eau. La solution ainsi obtenue est filtrée et
lyophilisée. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'un solide blanc
avec un rendement de 95 %.

10 **F = 164-166°C**

$[\alpha]_D^{22} = -28^\circ$ (c = 0,3 ; CH₃OH)

Exemple 30

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[2-(pipéridin-4-yl)éthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé
obtenu selon la préparation XXXVII, on obtient le produit attendu avec un
rendement de 98 %.

F = 174°C

$[\alpha]_D^{22} = -30^\circ$ (c = 1,0 ; CH₃OH)

20 **Exemple 31**

**1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-
N-[(pipéridin-4-yl)méthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate**

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé
obtenu selon la préparation XXXVIII, on obtient le produit attendu avec un
rendement de 97 %.

F = 195 °C

$[\alpha]_D^{24} = -32^\circ$ (c = 1,0 ; CH₃OH)

Exemple 32

30 **1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-
N-[pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé
obtenu selon la préparation IXL, on obtient le produit attendu avec un
rendement de 85 %.

F = 184-190°C

35 **$[\alpha]_D^{25} = -14^\circ$ (c = 0,56 ; CH₃OH)**

PREPARATION XL

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[4-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]-méthylamino]butyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 5 En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 29, on obtient le produit attendu avec un rendement de 50 %.

F = 82-84°C

$[\alpha]_D^{22} = -37^\circ$ (c = 0,31 ; CHCl₃)

10 **PREPARATION XLI**

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[2-[1-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]méthyl]pipéridin-4-yl]éthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 15 En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 30, on obtient le produit attendu avec un rendement de 79 %.

F = 80°C

$[\alpha]_D^{22} = -36^\circ$ (c = 1 ; CH₃OH)

PREPARATION XLII

- 20 1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[[1-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]méthyl]pipéridin-4-yl]méthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 25 En opérant de façon analogue à la préparation XXIII, au départ du composé obtenu selon l'exemple 31, on obtient le produit attendu avec un rendement de 75 %.

F = 98°C

$[\alpha]_D^{22} = -31^\circ$ (c = 1,05 ; CH₃OH)

PREPARATION XLIII

- 30 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-[[4-[[[(éthyl)-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)imino]méthyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine

- 35 A une solution de 0,15 g (0,186.10⁻³ mole) du composé selon la préparation XXIV dans 5 ml de diméthylformamide, on ajoute 8 mg (0,186.10⁻³ mole) d'hydruure de sodium en suspension à 60 % dans l'huile. Après 5 mn sous agitation à température ambiante, on ajoute 58 mg (0,372.10⁻³ mole) d'iodure d'éthyle. Le mélange est agité pendant 20 heures à température ambiante puis versé sur 100 ml d'eau. Le précipité formé est filtré, rincé à l'eau et séché en

étuve à vide à 50 °C. On obtient ainsi 0,14 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 90 %).

F = 95 °C

$[\alpha]_D^{23} = -36^\circ$ (c = 0,32 ; CH₃OH)

5 **Exemple 33**

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[4-[(amino-imino-méthyl)amino]butyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 29, au départ du composé obtenu selon la préparation XL, on obtient le produit attendu avec un rendement de 70 %.

F = 148-152°C

$[\alpha]_D^{24} = -31^\circ$ (c = 0,35 ; CH₃OH)

Exemple 34

15 **1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[2-[1-(amino-imino-méthyl)pipéridin-4-yl]éthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate**

20 En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation XLI, on obtient le produit attendu avec un rendement de 82 %.

F = 165°C

$[\alpha]_D^{22} = -24,5^\circ$ (c = 1,05 ; CH₃OH)

Exemple 35

25 **1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[[1-(amino-imino-méthyl)pipéridin-4-yl]méthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation XLII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 76 %.

30 F = 211°C

$[\alpha]_D^{22} = -26,5^\circ$ (c = 1,0 ; CH₃OH)

Exemple 36

35 **1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-2-(S)-[[4-[(éthylamino)-imino-méthyl]pipérazin-1-yl]carbonyl]pyrrolidine, bis-trifluoroacétate**

On prépare une solution de 0,34 g ($0,408 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé selon la préparation XLIII dans 15 ml de dichlorométhane, puis on ajoute 88 mg

- (0,816.10⁻³ mole) d'anisole, on refroidit à 0°C et on ajoute 3 ml d'acide trifluoroacétique. On agite à 0 °C pendant une heure puis pendant une nuit à température ambiante. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu est repris dans de l'éther isopropylique. Le précipité formé est filtré et
- 5 séché puis repris en solution dans 5 ml d'eau et lyophilisé. On obtient ainsi 0,23 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 65 %).

F = 115°C

$[\alpha]_D^{23} = +10^\circ$ (c = 0,42 ; CH₃OH)

PREPARATION XLIV

- 10 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[[1-[4-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-1-oxobutyl]pipéridin-4-yl]méthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- En opérant de façon analogue à la préparation XIV, au départ du composé obtenu selon l'exemple 10 et d'acide 4-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-
- 15 amino]butanoïque, en présence de N-méthyl-morpholine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 88 %.

F = 98°C

$[\alpha]_D^{22} = -39^\circ$ (c = 1,05 ; CH₃OH)

PREPARATION XLV

- 20 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-[2-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-1-oxoéthyl]pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- En opérant de façon analogue à la préparation XLIV, au départ du composé selon l'exemple 8 et de N-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)glycine, on
- 25 obtient le produit attendu avec un rendement de 97 %.

F = 94°C

$[\alpha]_D^{22} = -40^\circ$ (c = 1,03 ; CHCl₃)

PREPARATION XLVI

- 30 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-[3-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-1-oxopropyl]pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- En opérant de façon analogue à la préparation XLIV, au départ du composé selon l'exemple 8 et de N-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-β-alanine, on
- obtient le produit attendu avec un rendement de 97 %.

- 35 F = 100-102°C

$[\alpha]_D^{22} = -39^\circ$ (c = 1,0 ; CHCl₃)

PREPARATION XLVII

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-[4-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-1-oxobutyl]pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 5 En opérant de façon analogue à la préparation XLIV, au départ du composé selon l'exemple 8 et d'acide 4-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-amino]butanoïque, on obtient le produit attendu avec un rendement de 91 %.

F = 98°C

$[\alpha]_D^{22} = -39^\circ$ (c = 0,95 ; CHCl₃)

10 **PREPARATION XLVIII**

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-[3-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-1-oxopropyl]pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- 15 En opérant de façon analogue à la préparation XLVI, au départ du composé selon l'exemple 32 et de N-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-β-alanine, on obtient le produit attendu avec un rendement de 98 %.

F = 75-78°C

$[\alpha]_D^{22} = -53^\circ$ (c = 1,05 ; CH₃OH)

Exemple 37

- 20 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[[1-(4-amino-1-oxobutyl)pipéridin-4-yl]méthyl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

- 25 En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation XLIV, on obtient le produit attendu avec un rendement de 94 %.

F = 151°C

$[\alpha]_D^{22} = -22,5^\circ$ (c = 0,95 ; CH₃OH)

Exemple 38

- 30 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-(2-amino-1-oxoéthyl)pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

- En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation XLV, on obtient le produit attendu avec un rendement de 89 %.

- 35 F = 210°C

$[\alpha]_D^{22} = -8,6^\circ$ (c = 0,95 ; CH₃OH)

Exemple 39

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-(3-amino-1-oxopropyl)pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

- 5 En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation XLVI, on obtient le produit attendu avec un rendement de 19 %.

F = 140°C

$[\alpha]_D^{22} = -33^\circ$ (c = 0,75 ; CHCl₃)

10 **Exemple 40**

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-(4-amino-1-oxobutyl)pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

- 15 En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation XLVII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 99 %.

F = 174°C

$[\alpha]_D^{22} = -7,7^\circ$ (c = 1,0 ; CH₃OH)

Exemple 41

- 20 **1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-(3-amino-1-oxopropyl)pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate**

- 25 En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation XLVIII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 98 %.

F = 89-91°C

$[\alpha]_D^{22} = -12,5^\circ$ (c = 1,1 ; CH₃OH)

PREPARATION II

- 30 **1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[[1-[4-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-imino]méthylamino]-1-oxobutyl]pipéridin-4-yl]méthyl]-2-(S)-pyrrolidine carboxamide**

- 35 On prépare une solution de 1,9 g ($2,6 \cdot 10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 37 dans 40 ml d'éthanol, on ajoute 1,4 ml ($10 \cdot 10^{-3}$ mole) de triéthylamine puis, après environ 5 mn d'agitation, on ajoute 0,9 g ($3,1 \cdot 10^{-3}$ mole) de N,N'-bis(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-S-méthylisothiourée {ou acide [[[1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino](méthylthio)méthylène]carbamique, 1,1-

- diméthyléthylester} ; on ajoute enfin 1,8 g ($8 \cdot 10^{-3}$ mole) d'oxyde mercurique et on laisse sous agitation à température ambiante pendant 18 heures. On filtre le milieu réactionnel puis on concentre le filtrat sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 1,7 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 69 %).

F = 90°C

$[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ (c = 1,05 ; CH₃OH)

PREPARATION L

- 10 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-[2-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-imino]méthylamino]-1-oxoéthyl]pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- En opérant de façon analogue à la préparation IL, au départ du composé obtenu selon l'exemple 38, on obtient le produit attendu avec un rendement de 15 %.

F = 123°C

$[\alpha]_D^{22} = -32,5^\circ$ (c = 0,9 ; CHCl₃)

PREPARATION LI

- 20 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-[3-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-imino]méthylamino]-1-oxopropyl]pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- En opérant de façon analogue à la préparation IL, au départ du composé obtenu selon l'exemple 39, on obtient le produit attendu avec un rendement de 77 %.

F = 112°C

$[\alpha]_D^{22} = -23^\circ$ (c = 1,3 ; CH₃OH)

PREPARATION LII

- 30 1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-[4-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)-imino]méthylamino]-1-oxobutyl]pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrrolidinecarboxamide

- En opérant de façon analogue à la préparation IL, au départ du composé obtenu selon l'exemple 40, on obtient le produit attendu avec un rendement de 74 %.

F = 102-105°C

$$[\alpha]_D^{20} = -24^\circ \text{ (c = 1,05 ; CH}_3\text{OH)}$$

PREPARATION LIII

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-
N-[1-[3-[[[(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-[(1,1-diméthyléthoxy-
5 carbonyl)imino]méthylamino]-1-oxopropyl]pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrro-
lidinecarboxamide

En opérant de façon analogue à la préparation IL, au départ du composé obtenu selon l'exemple 41, on obtient le produit attendu avec un rendement de 86 %.

10 F = 115-117°C

$$[\alpha]_D^{22} = -22^\circ \text{ (c = 0,92 ; CH}_3\text{OH)}$$

Exemple 42

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[[1-
4-[(amino-imino-méthyl)amino]-1-oxobutyl]pipéridin-4-yl]méthyl]-2-(S)-
15 pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation IL, on obtient le produit attendu avec un rendement de 75 %.

F = 178°C

20 $[\alpha]_D^{22} = -19^\circ \text{ (c = 1,05 ; CH}_3\text{OH)}$

Exemple 43

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-
2-[(amino-imino-méthyl)amino]-1-oxoéthyl]pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrroli-
dinecarboxamide, dichlorhydrate

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation L, on obtient le produit attendu avec un rendement de 83 %.

F = 194°C

$$[\alpha]_D^{22} = -8,7^\circ \text{ (c = 0,65 ; CH}_3\text{OH)}$$

30 **Exemple 44**

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-
3-[(amino-imino-méthyl)amino]-1-oxopropyl]pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrroli-
dinecarboxamide, dichlorhydrate

35 En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation LI, on obtient le produit attendu avec un rendement de 81 %.

F = 170°C

$[\alpha]_D^{22} = -11,5^\circ$ ($c = 1,1$; CH_3OH)

Exemple 45

1-[[3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-N-[1-
4-[(amino-imino-méthyl)amino]-1-oxobutyl]pipéridin-4-yl]-2-(S)-pyrroli-
5 dinecarboxamide, dichlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation LII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 85 %.

$F = 190^\circ\text{C}$

10 $[\alpha]_D^{22} = -6,1^\circ$ ($c = 1,05$; CH_3OH)

Exemple 46

1-[[3-[(2,4-diméthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-2,4-dichlorophényl]sulfonyl]-
N-[1-[3-[(amino-imino-méthyl)amino]-1-oxopropyl]pipéridin-4-yl]-2-(S)-
pyrrolidinecarboxamide, dichlorhydrate

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon la préparation LIII, on obtient le produit attendu avec un rendement de 74 %.

$F = 174^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{22} = -9,6^\circ$ ($c = 1,0$; CH_3OH)

20 L'activité des produits selon l'invention a été appréciée en fonction de leur aptitude à se lier aux récepteurs de la bradykinine. En effet, les kinines, dont le principal représentant est la bradykinine, forment un groupe de petits peptides qui contribuent de façon importante à la réponse inflammatoire et apparaissent de ce fait impliqués dans la pathophysiologie des maladies
25 inflammatoires. De plus, la bradykinine est un des agents algésiants parmi les plus puissants connus. Les kinines activent deux types de récepteurs appelés respectivement B_1 et B_2 qui appartiennent à la grande famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux G-protéines. On décrit dans la
présente invention des composés qui se lient au récepteur B_2 et bloquent de ce
30 fait la fixation de la bradykinine à ce récepteur.

Le test pharmacologique utilisé est le suivant : des segments d'iléon de cobayes mâles de souche Dunkin-Hartley (Iffa Credo, l'Arbresle, France) sont isolés et broyés dans le tampon TES suivant : TES 25mM, 1,10-phénanthroline 1mM (pH 6.8), bacitracine 140 $\mu\text{g/ml}$, BSA 1g/l. Les membranes sont ensuite isolées par centrifugation (18000 tours par minute ; 20 min ;
35 4 $^\circ\text{C}$). Les études de liaison sont effectuées dans le tampon TES en utilisant la [^3H]-bradykinine (120 pM), 50 μg de protéine membranaire par essai (volume

final 500 μ l) avec un temps d'équilibre de 90 min à 20°C. On détermine ensuite le taux (en pourcentage) d'inhibition de la fixation de [3 H]-bradykinine en présence de l'un des composés selon l'invention à tester à une concentration de 10^{-6} M.

5 Les résultats obtenus (notés "activité") lors de ces essais sont consignés dans le tableau I ci-après en regard des exemples figurant dans la description.

Les composés de la présente invention qui inhibent la liaison de la [3 H]-bradykinine au récepteur B_2 de cobaye (voir tableau I) se lient également
10 au récepteur B_2 humain cloné et transfecté de façon stable dans des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary cells). Ainsi dans ce test, certains composés à la concentration de 10 μ M inhibent d'au moins 95 % la fixation de la [3 H]-bradykinine au récepteur B_2 .

Les composés de la présente invention sont utiles dans le traitement
15 des algies, et en particulier dans le traitement de nombreuses pathologies impliquant la bradykinine ou ses homologues. Parmi ces pathologies, on inclut les chocs septiques et hémorragiques, les réactions anaphylactiques, l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, les rhinites, l'asthme, les maladies inflammatoires du tractus gastrointestinal (par ex. colites, rectites, maladie de Crohn), la pan-
20 créatite, certains carcinomes, l'angiooedème héréditaire, la migraine, l'encéphalomyélite, la méningite, les accidents vasculaires cérébraux (notamment ceux provoqués par un choc traumatique cérébral), certains désordres neurologiques, les états inflammatoires vasculaires (par exemple : athérosclérose et artérite des membres inférieurs), les états douloureux (par exemple les céphalgies, les
25 douleurs dentaires, les douleurs menstruelles), les contractions utérines prématurées, la cystite et les brûlures. Les composés selon l'invention peuvent également être utiles pour la potentialisation d'agents antiviraux.

Les composés de la présente invention, qui peuvent être utilisés sous forme de base libre ou de leurs sels d'addition non-toxiques, en association avec
30 un excipient physiologiquement acceptable, seront en général prescrits en thérapeutique à des doses d'environ 1 à 1000 mg/jour, sous une forme administrable par voie orale, par injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, par voie transdermique, par le moyen d'aérosols ou par le moyen de suppositoires.

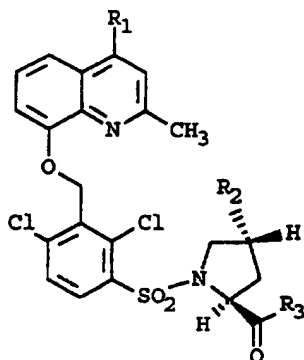
35 Les composés pourront également être administrés par voie topique, par exemple sous forme de gels ou de pommades.

Les composés de la présente invention trouvent également leur utilité, en tant que réactifs pharmacologiques, notamment pour l'étude des interactions hormone-récepteur. L'utilisation en tant que réactif pharmacologique peut faire appel à un dérivé radiomarké de l'un des composés selon l'invention (par exemple avec du tritium [^3H] ou du soufre [^{35}S]), dans le but d'obtenir un radio-ligand destiné à des études conformationnelles du récepteur B_2 de la bradykinine, ou des tests de fixation à ce type de récepteur, par exemple pour l'évaluation de nouveaux composés susceptibles de présenter une affinité pour le récepteur B_2 de la bradykinine.

10 Selon l'invention, l'on préconise une composition thérapeutique qui est caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un ingrédient actif choisi parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques.

15

TABLEAU I



Ex	R ₁	R ₂	R ₃	SEL*	ACTIVITE %
1	H	H		-	/
2	H	H		-	100
3	H	H	-NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂	-	100
4	CH ₃	H	-NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂	-	
5	CH ₃	H		tac	100
6	H	H	-N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -NH ₂	tac	/
7	CH ₃	OH		tac	/
8	H	H		Chl	100
9	H	H	-NH-(CH ₂) ₃ -NH ₂	Chl	100

TABLEAU I (suite 1)

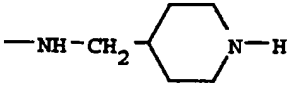
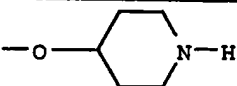
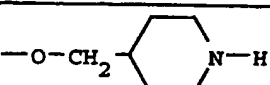
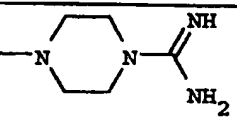
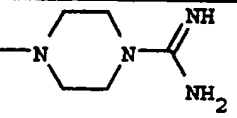
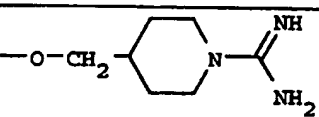
10	H	H		Chl	100
11	H	H		Chl	/
12	H	H		Chl	/
13	CH ₃	H	$\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$	Chl	/
14	CH ₃	H		tac	98
15	CH ₃	OH		tac	100
16	H	H	$\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-HN-C(=NH)-NH}_2$	tac	100
17	H	H	$\text{-N(CH}_3\text{)-(CH}_2\text{)}_2\text{-HN-C(=NH)-NH}_2$	tac	/
18	H	H		tac	/
19	CH ₃	H	$\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-HN-C(=NH)-NH}_2$	Chl	97
20	CH ₃	H	$\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-HN-C(=NH)-NH}_2$	Chl	98

TABLEAU I (suite 2)

21	H	H		Chl	/
22	H	H		Chl	98
23	H	H		Chl	100
24	H	H		Chl	98
25	H	H		Chl	100
26	H	H		Chl	/
27	H	H		Chl	100
28	H	H		Chl	/
29	H	H		Chl	
30	H	H		Chl	

TABLEAU I (suite 3)

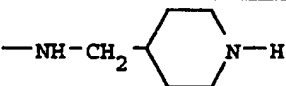
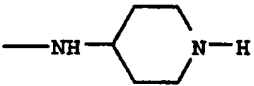
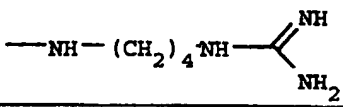
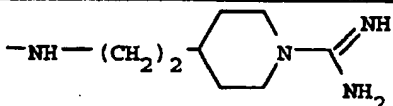
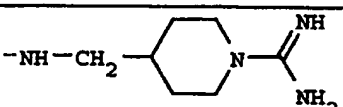
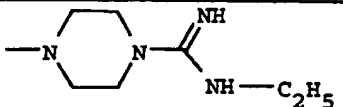
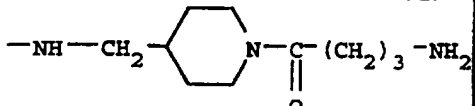
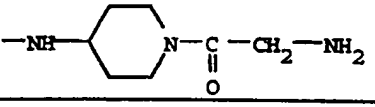
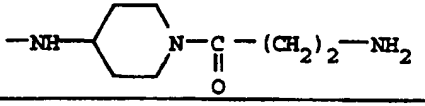
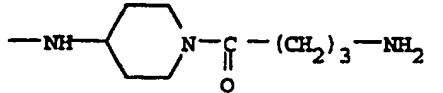
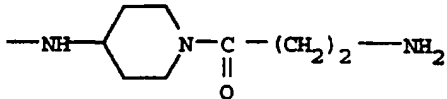
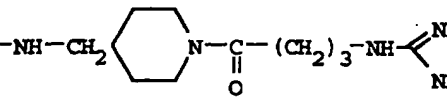
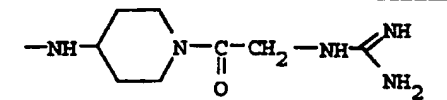
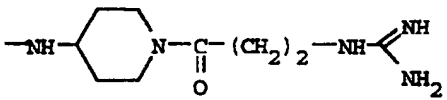
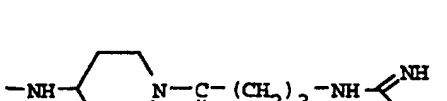
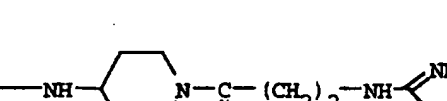
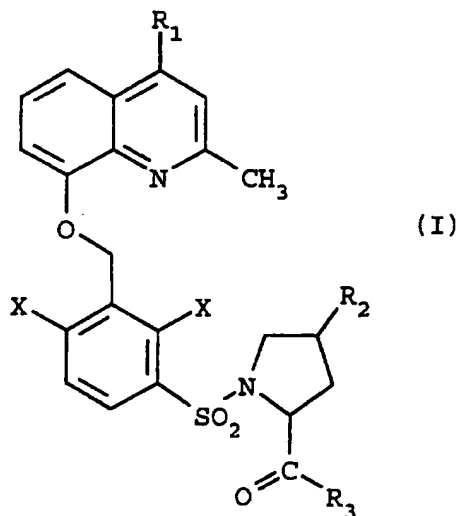
31	CH ₃	H		Chl	
32	CH ₃	H		Chl	
33	H	H		Chl	
34	H	H		Chl	
35	CH ₃	H		Chl	
36	H	H		tac	
37	H	H		Chl	
38	H	H		Chl	
39	H	H		Chl	
40	H	H		Chl	

TABLEAU I (fin)

41	CH ₃	H		Chl	
42	H	H		Chl	
43	H	H		Chl	
44	H	H		Chl	
45	H	H		Chl	
46	CH ₃	H		Chl	
<p>Note :</p> <p>(*) : nature du sel : "tac" pour le sel avec l'acide trifluoroacétique, et "Chl" pour le sel avec l'acide chlorhydrique</p>					

REVENDICATIONS

- 5 1. Composé de N-benzènesulfonylpyrrolidine, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par
(i) les composés de formule :



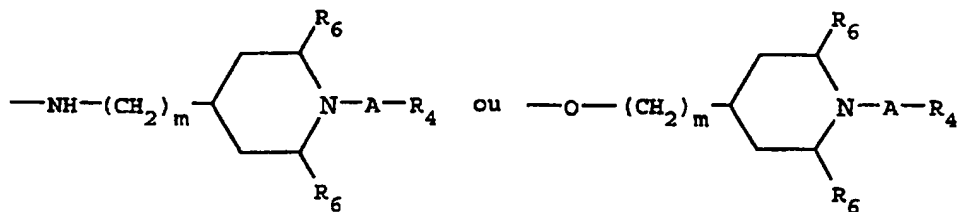
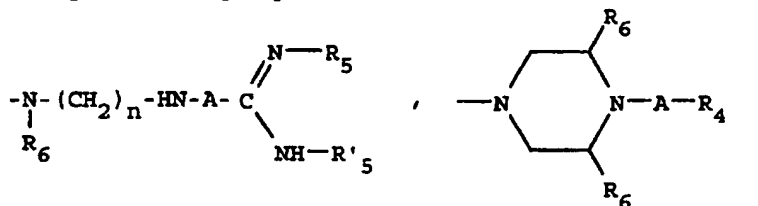
10 dans laquelle :

X représente un atome d'halogène,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃ à chaîne hydrocarbonnée linéaire ou ramifiée,

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH,

15 R₃ représente un groupe :



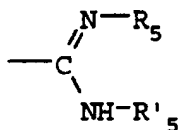
où

A représente une liaison simple ou un groupe

-CO- (CH₂)_p-NH-

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe

5



R₅ et R'₅, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire, ramifié ou cyclisé,

10

R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃ linéaire ou ramifié,

m est un nombre ayant pour valeur 0, 1 ou 2,

n est un nombre ayant pour valeur 2, 3 ou 4,

p est un nombre ayant pour valeur 1, 2 ou 3 ; et,

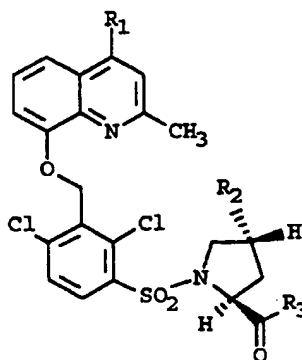
15

(ii) leurs sels d'addition.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule I, X est un atome de chlore.

3. Composé intermédiaire, utile pour la préparation des composés de formule I, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :

20



dans laquelle

R₁ représente CH₃,

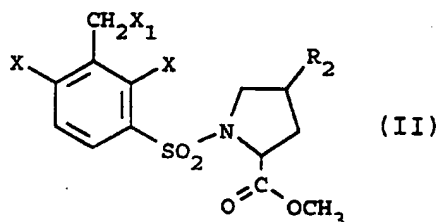
R₂ représente H ou OH, et

25

R₃ représente OH ou OCH₃.

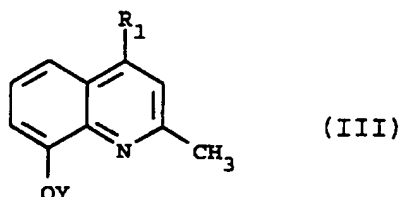
4. Procédé de préparation d'un composé de formule I, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

1) faire réagir un composé de formule :



5 dans laquelle X et X₁ représentent chacun un halogène,
 R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH, et, le
 carbone porteur du groupe COOCH₃ et le carbone porteur du groupe
 R₂ lorsque ce dernier n'est pas l'atome d'hydrogène, sont
 indépendamment l'un de l'autre de configuration (R,S), (R) ou (S),
 avec un composé de formule :

10

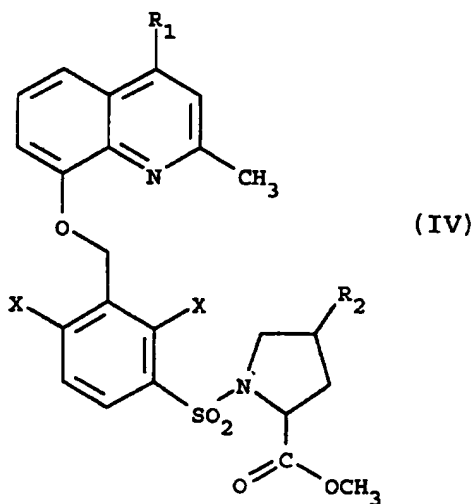


dans laquelle :

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃,
 et

15

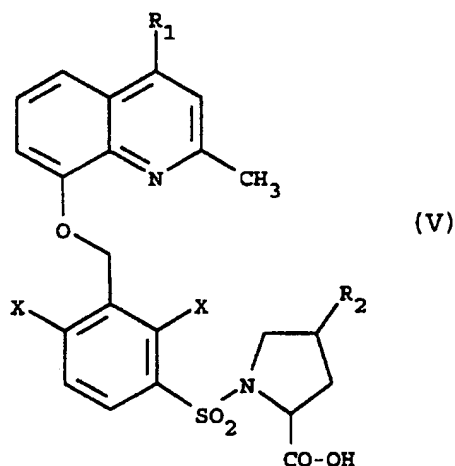
Y représente un métal alcalin tel que le sodium ou le potassium,
 dans un solvant anhydre, à température comprise entre 0 et 50° C, pendant 0,5
 à 5 heures, pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle X, R₁ et R₂ conservent la même signification que dans les composés de départ, et les atomes de carbone porteurs de substituants COOCH₃ et R₂ conservent la même configuration que dans le composé II ci-dessus ;

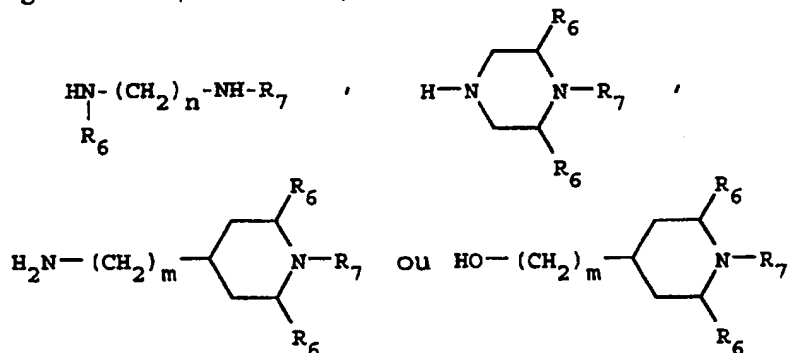
- 5 2) soumettre le composé IV, ainsi obtenu, à une hydrolyse alcaline de la liaison ester, par action d'une solution aqueuse d'hydroxyde métallique (notamment NaOH) dans un solvant inerte, notamment le diméthoxyéthane, à une température comprise entre 10 et 50° C, pendant 1 à 30 heures pour obtenir, après acidification, le composé acide de formule :

10



dans laquelle X, R₁ et R₂ conservent la même signification que dans le composé IV ci-dessus ;

- 3) faire réagir l'acide V, ainsi obtenu, avec un alcool ou une amine de formule:



15

où

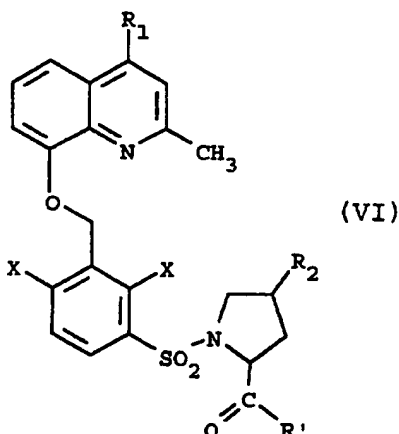
m représente 0, 1 ou 2,

n représente 2, 3 ou 4,

R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃,

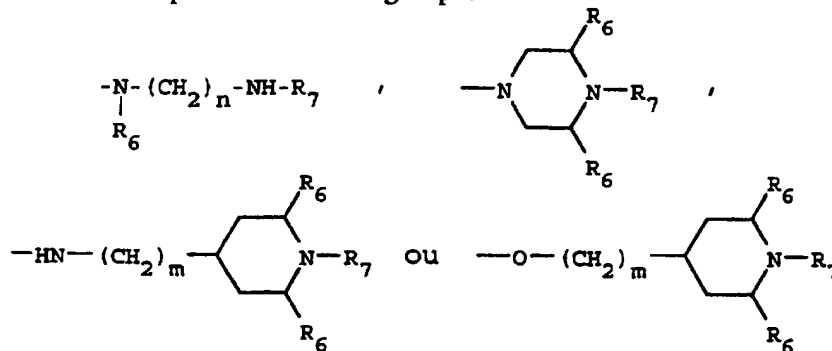
R_7 représente un groupe amino-protecteur notamment le groupe (1,1-diméthyléthoxy)carbonyle (Boc), ou, dans certains cas, un atome d'hydrogène,

- 5 dans un solvant, en présence d'un ou plusieurs activateurs, à une température proche de la température ambiante, pendant 2 à 50 heures, pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle :

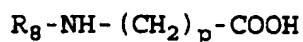
- 10 X , R_1 et R_2 conservent la même signification que ci-dessus et R' représente l'un des groupes :



où m , n , R_6 et R_7 conservent la même signification que ci-dessus ;

- 4) si nécessaire, c'est-à-dire lorsque R_7 représente un groupe amino-protecteur, effectuer la déprotection du composé de formule VI, ainsi obtenu à l'étape précédente, par réaction dudit composé de formule VI avec un acide, éventuellement en présence d'un capteur de radicaux libres, et éventuellement dans un solvant, à une température proche de l'ambiante et pendant 1 à 20 heures, pour obtenir le composé de formule générale VI décrit ci-dessus où R_7 représente un atome d'hydrogène (correspondant au composé de formule I où A est une liaison simple et R_4 un atome d'hydrogène) ;
- 15
- 20

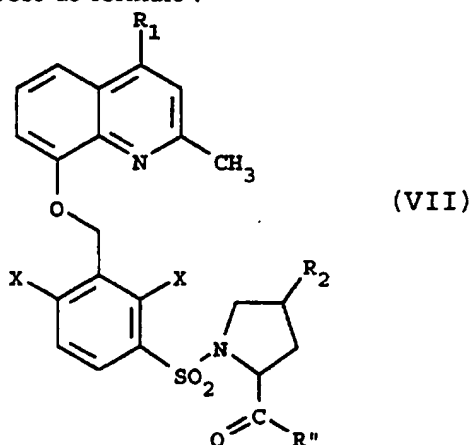
5) si nécessaire, faire réagir le composé de formule VI, ainsi obtenu, où R_7 est un atome d'hydrogène, avec un composé de formule :



dans laquelle p représente un nombre égal à 1, 2 ou 3, et

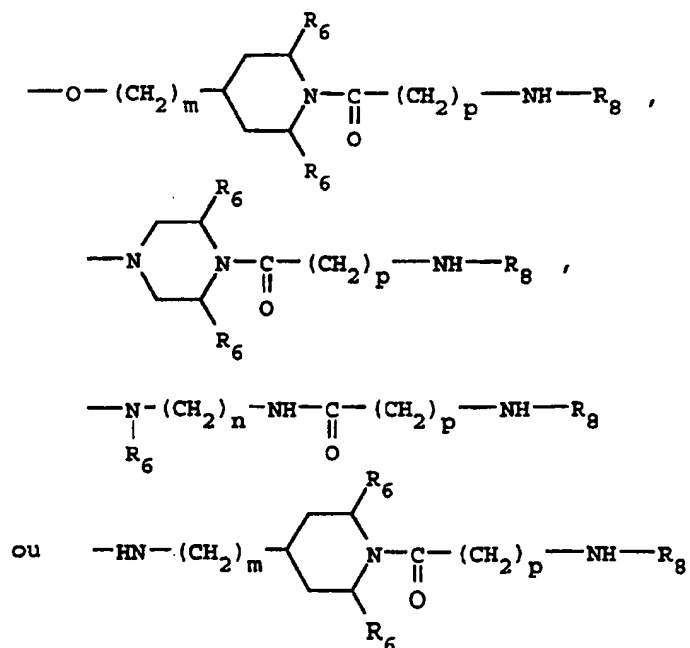
5 R_8 représente un groupe amino-protecteur,

dans des conditions de réaction analogues à celles décrites à l'étape 3 ci-dessus, pour obtenir un composé de formule :



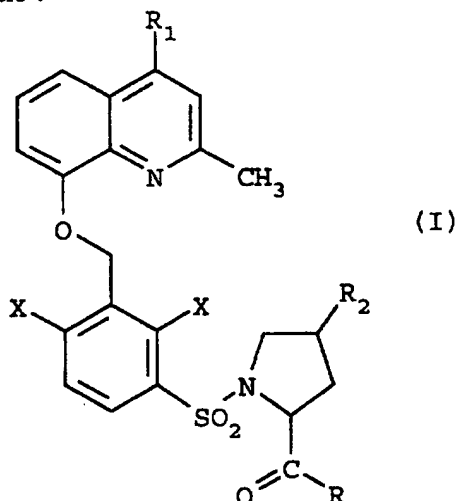
dans laquelle X , R_1 et R_2 conservent la même signification que ci-dessus et R'' représente un groupe

10



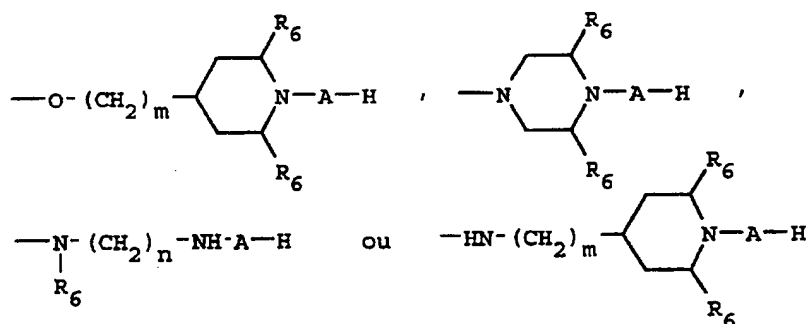
où m , n , p , R_6 et R_8 conservent la même que ci-dessus ;

6) faire réagir le composé de formule VII, obtenu selon l'étape 5 ci-dessus, dans des conditions analogues à celles décrites à l'étape 4 ci-dessus, de façon à remplacer le groupe amino-protecteur R_8 par un atome d'hydrogène et obtenir un composé de formule :



5

dans laquelle X, R_1 et R_2 conservent la même signification que ci-dessus et R représente un groupe

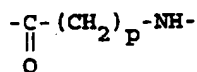


10

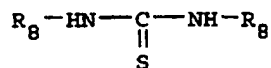
où m, n et R_6 conservent la même signification que ci-dessus et A représente le groupe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$, où p est un nombre égal à 1, 2 ou 3 ;

7) si nécessaire, faire réagir un composé de formule I obtenu à l'une des étapes 4 ou 6 ci-dessus, où A représente une liaison simple ou un groupe de formule :

15

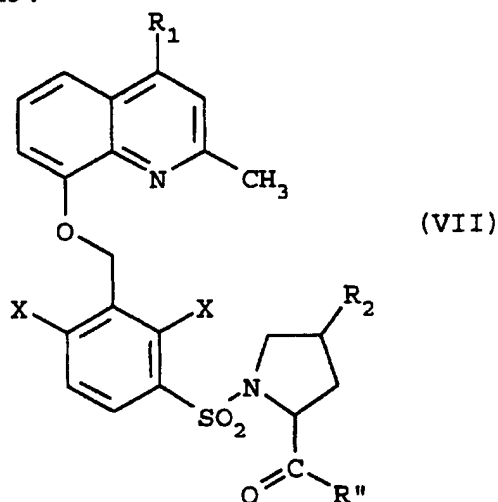


avec un composé de formule



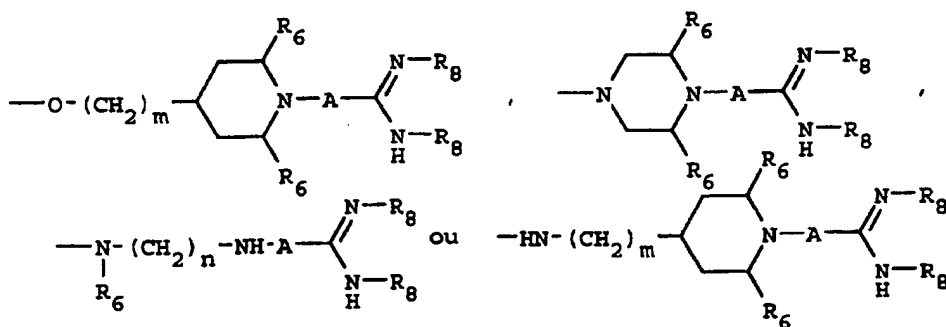
dans laquelle R_8 représente un groupe amino-protecteur de type oxycarbonyle,

- 5 dans un solvant, en présence d'une base et en présence de chlorure mercurique, à une température comprise entre 0 et 30 °C, pendant 1 à 6 heures, pour obtenir le composé de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 et X conservent la même signification que ci-dessus et R'' représente un groupe

10



où A représente une liaison simple ou le groupe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$,

et n, m, p, R_6 et R_8 conservent la même signification que ci-dessus ;

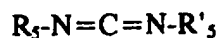
15 et,

- 8) déprotéger le composé de formule VII, ainsi obtenu selon l'étape 7, suivant une réaction analogue à celle de l'étape 6 ci-dessus, pour remplacer le groupe amino-protecteur R_8 par un atome d'hydrogène et obtenir ainsi un composé de

formule I selon l'invention où R_4 représente un groupe $-C(=NR_5)NHR'_5$ et R_5 et R'_5 représentent chacun un atome d'hydrogène.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'étape 7 est remplacée par l'étape qui consiste à :

- 5 7a) faire réagir le chlorhydrate d'un composé de formule I obtenu à l'une des étapes 4 ou 6 selon la revendication 4, avec un composé de formule :



- 10 où R_5 et R'_5 représentent chacun un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire, ramifié ou cyclisé,

dans un solvant inerte, pour obtenir un composé de formule I, dans laquelle R_5 et R'_5 représentent chacun un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire, ramifié ou cyclisé.

- 15 6. Utilisation d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques selon la revendication 1, pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique vis-à-vis d'états pathologiques impliquant la bradykinine ou ses homologues.

- 20 7. Utilisation selon la revendication 6, d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques selon la revendication 1, pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique pour le traitement d'états douloureux ou inflammatoires.

- 25 8. Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un ingrédient actif choisi parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques selon la revendication 1.

9. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 en tant que réactif
30 de dosage de la bradykinine ou du récepteur B_2 de la bradykinine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/FR 96/02066

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D401/12 A61K31/47 C07D401/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 622 361 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2 November 1994 cited in the application see claims	1,6
A	US 5 288 725 A (MERCK & CO., INC.) see claims	1,6

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 April 1997

Date of mailing of the international search report

17.04.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/02066

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 622361 A	02-11-94	AU 6052594 A	03-11-94
		CA 2122236 A	29-10-94
		CN 1097417 A	18-01-95
		HU 70493 A	30-10-95
		JP 7002780 A	06-01-95
		US 5563162 A	08-10-96
		ZA 9402780 A	09-01-95

US 5288725 A	22-02-94	AU 5327294 A	09-05-94
		WO 9409001 A	28-04-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Des. .e Internationale No
PCT/FR 96/02066

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D401/12 A61K31/47 C07D401/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 622 361 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2 Novembre 1994 cité dans la demande voir revendications	1,6
A	US 5 288 725 A (MERCK & CO., INC.) voir revendications	1,6

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 Avril 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17.04.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (- 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den. de l'Internationale No

PCT/FR 96/02066

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 622361 A	02-11-94	AU 6052594 A	03-11-94
		CA 2122236 A	29-10-94
		CN 1097417 A	18-01-95
		HU 70493 A	30-10-95
		JP 7002780 A	06-01-95
		US 5563162 A	08-10-96
		ZA 9402780 A	09-01-95

US 5288725 A	22-02-94	AU 5327294 A	09-05-94
		WO 9409001 A	28-04-94
